

UNIVERSITÉ DE LYON

N° 7

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ACTION DU BROME SUR L'ANTIPYRINE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 17 janvier 1902

PAR

Émile GOYON

Né à Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme), le 11 avril 1875



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1902

ACTION DU BROME SUR L'ANTIPYRINE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 17 janvier 1902

PAR

Émile GOYON

Né à Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme), le 11 avril 1875



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE	ASSESEUR.
CROLAS	QUESTEUR.

Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVEAU.

Professeurs

	MM.
Cliniques médicales	{ LÉPINE. BONDET. BARD. PONCET. X.
Cliniques chirurgicales	{
Clinique obstétricale et Accouchements	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAILLETON.
Clinique des maladies mentales	PIERRET.
Clinique des maladies des enfants	WEILL.
Physique médicale	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie	CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie	LORTET.
Anatomie	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie	RENAUT.
Physiologie	MORAT.
Pathologie interne	TEISSIER.
Pathologie externe	AUGAGNEUR.
Pathologie et Thérapeutique générales	MAYET.
Anatomie pathologique	TRIPIER.
Médecine opératoire	POLLOSSON (Maurice)
Médecine expérimentale et comparée	ARLOING.
Médecine légale	LACASSAGNE
Hygiène	COURMONT (J.).
Thérapeutique	SOULIER.
Pharmacologie	CROLAS.

Professeur adjoint

Clinique des maladies des femmes	M. LAROYENNE.
--	---------------

Chargés de cours complémentaires

Maladies des voies urinaires	MM. CHANDELUX,	agrégé
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Propédeutique médicale	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale	GANGOLPHE,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Anatomie pathologique	DEVIC,	—
Physiologie	DOYON,	—
Accouchements	FABRE,	—
Botanique	BEAUVISAGE,	—
Hydrologie et matières alimentaires	CAUSSE,	docteur ès sciences.

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE	VALLAS	NOVÉ-JOSSERAND	CHATIN
ROUX	SIRAUD	BERARD	VILLARD
COLLET	DURAND	SAMBUC	TIXIER
BOYER	PIC	BORDIER	FABRE
BARRAL	PAVIOT	COURMONT (P.)	REGAUD
MOREAU			

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROLAS, président ; CAZENEUVE, assesseur ;
MM. MOREAU et CAUSSE, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur CROLAS

A MONSIEUR CAUSSE

Chargé de cours à la Faculté de médecine et de pharmacie

En publiant ce modeste travail qui marque la fin de nos études pharmaceutiques, il est un devoir bien agréable qui s'impose à nous ; devoir de reconnaissance envers nos parents, pour l'affection et le dévouement qu'ils nous ont toujours témoignés ; envers nos maîtres pour l'éducation scientifique qu'ils nous ont donnée. Que M. le professeur Crolas reçoive l'expression de toute notre gratitude pour la haute bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, pendant le cours de nos études pharmaceutiques, et pour l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous remercions aussi M. le professeur Cazeneuve et M. le professeur agrégé Moreau ; nous garderons le meilleur souvenir de leur enseignement. Que M. Causse veuille bien nous permettre de lui exprimer ici tous les sentiments de notre reconnaissance pour la lourde tâche qu'il voulut bien accepter en dirigeant nos recherches.

Durant l'année passée au laboratoire, il fut pour nous un guide bienveillant toujours prêt à nous aider à surmonter et à tourner les difficultés que présente un travail de chimie générale.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553415_0013

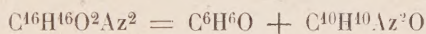
INTRODUCTION

L'antipyrine a été découverte par M. Knorr en 1883, en faisant agir l'iodure de méthyle sur le produit de condensation de la phénylhydrazine et de l'éther acétylacétique.

MODE OPÉRATOIRE. — Mélanger 100 grammes de phénylhydrazine avec 125 grammes d'éther acétylacétique ; il se sépare de l'eau que l'on décante.

Ce produit de condensation est chauffé au bain-marie jusqu'à ce qu'une prise d'essai se solidifie complètement quand on la verse dans l'éther.

Une molécule d'alcool a été mise en liberté suivant l'équation :



La masse encore chaude et fluide est triturée avec un peu d'éther auquel elle cède une matière colorante.

Le précipité est recueilli, lavé à l'éther et séché à l'étuve à 100°.

Le rendement est presque quantitatif et le produit obtenu est blanc.

C'est ce produit de condensation que M. Knorr appela successivement : méthoxyquinizine et phénylméthylpyrazolone et qui, traité par l'iodure de méthyle, se transforme en antipyrine.

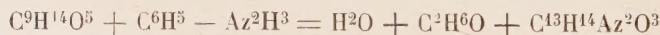
Pour obtenir l'antipyrine M. Knorr chauffait parties égales de phénylméthylpyrazolone, d'iodure de méthyle et d'alcool méthylique en tube scellé à 100°.

Le produit est ensuite décoloré par l'acide sulfureux puis distillé pour séparer l'alcool.

Le résidu est précipité par une solution de soude caustique.

Il se sépare une huile lourde qui, purifiée par cristallisation dans l'éther, laisse déposer de belles lamelles brillantes d'antipyrine.

L'antipyrine peut encore s'obtenir en faisant réagir l'acétone dicarbonate diéthylique sur la phénylhydrazine ; il se forme d'abord un produit de condensation par perte d'eau et d'alcool :



Ce produit, chauffé avec l'alcool méthylique, fournit un dérivé méthylé qui par saponification se transforme en un acide.

Ce dernier, chauffé, perd de l'acide carbonique et se transforme en antipyrine.



Knorr obtint encore l'antipyrine en chauffant au bain d'huile à 140° un mélange en proportions moléculaires d'éther acétylacétique et de méthylphénylhydrazine aussi longtemps qu'il se dégage de l'eau et de l'alcool.

La masse fondue est épuisée par l'eau puis abandonnée au refroidissement. L'antipyrine se dépose sous forme de belles aiguilles.

PROPRIÉTÉS. — L'antipyrine, obtenue par l'un ou l'autre de ces procédés, se présente sous forme de belles aiguilles, de lamelles ou en gros cristaux clinorhombiques aplatis fusibles à 113°, très solubles dans l'eau, l'alcool, le benzène, le chloroforme, très peu dans l'éther et la ligroïne et se purifiant parfaitement par cristallisations dans le toluène.

ACTION DU BROME

L'action du brome sur l'antipyrine a été étudiée par M. Knorr.

Les recherches de ce savant chimiste lui ont fourni deux composés :

La monobromoantipyrine et la bibromoantipyrine.

MONOBROMOANTIPYRINE. — M. Knorr obtint ce composé en faisant agir l'eau de brome sur une solution aqueuse d'antipyrine ; le précipité formé, traité par l'eau bouillante, abandonné à la cristallisation de belles aiguilles blanches, soyeuses, fusibles à 117°, solubles dans l'alcool, le chloroforme, le toluène, peu solubles dans l'eau et l'éther.

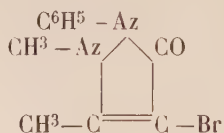
La monobromoantipyrine fournit à l'analyse les résultats suivants :

Brome	30	p. 100
Azote.	10,5	p. 100

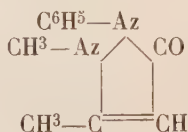
qui conduisent à la formule suivante :



que Knorr développe ainsi :



en admettant que l'antipyrine elle-même a pour formule développée :



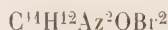
BIBROMOANTIPYRINE. — La bibromoantipyrine a été également préparée par M. Knorr, mais en substituant à la solution aqueuse de brome une solution chloroformique qu'il faisait agir sur l'antipyrine dissoute dans le même véhicule.

Ce procédé lui a donné deux produits : tantôt une huile lourde, jaune pâle, translucide, tantôt des aiguilles jaunes de bibromoantipyrine.

L'analyse lui a donné :

Brome total fait par combustion à la chaux 47,2 p. 100

et le calcul pour la formule :

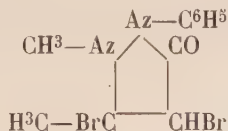


donne 46 p. 100 de brome.

PROPRIÉTÉS. — La bibromoantipyrine de Knorr se présente en aiguilles jaunes fusibles à 150°, solubles dans l'alcool et le chloroforme, insolubles dans l'éther et la ligroïne. Par ébullition avec l'eau elle est dissociée avec mise en liberté d'un atome de brome et il reste de la monobromoantipyrine tandis que l'eau contient également un atome d'acide bromhydrique. Les lessives alcalines lui enlèvent également un atome de brome et la transforment en monobromoantipyrine.

La réduction de ce composé par l'hydrogène naissant tiré de l'action du protochlorure d'étain sur l'acide chlorhydrique donnerait des dérivés pyrazoliques.

D'après Knorr, la bibromoantipyrine aurait pour formule de constitution la suivante :



Sur les conseils de M. H. Causse et nous inspirant de ses travaux sur les dérivés bromés de la morphine et de la codéine, nous avons appliqué à l'antipyrine le procédé de bromuration qu'il a décrit et que M. Galimard a ensuite appliqué pour l'obtention des dérivés bromés de la cinchonidine.

Ce mode de bromuration consiste, on le sait, à faire agir le brome dissous dans l'acide bromhy-

drique sur le composé à bromer, lui-même en solution aqueuse, ou en présence de proportions variables d'acide bromhydrique.

Les composés bromés qui se forment ainsi sont cristallisés du premier jet, tandis qu'en solution aqueuse ils sont amorphes et difficiles à analyser sans une purification préalable répétée, qui les altère profondément.

Dans l'exposé de notre travail et pour ne pas surcharger la description nous avons adopté la disposition suivante.

Dans un premier chapitre nous décrivons les méthodes que nous avons employées pour doser et distinguer le brome total du brome d'addition.

Pour ce qui est de l'azote, nous avons tout d'abord utilisé la réaction de Kjeldahl bien qu'il soit connu depuis longtemps que ce procédé ne donne des résultats certains qu'avec les composés amidés; nous avons pensé qu'en appliquant l'une des nombreuses modifications proposées pour ce dosage nous pourrions arriver à la transformation complète de l'azote en sulfate d'ammoniaque.

Mais des dosages comparatifs faits par la méthode de M. Dumas et de Kjeldahl nous ont toujours donné une différence voisine de 2 p. 100 ainsi que le montre le tableau suivant. Ce résultat tient à ce que pendant la destruction de la matière une petite partie échappe à l'action de l'acide sulfurique et vient se condenser en aiguilles sur le col du ballon ou dans le tube qui amène les vapeurs au-dessus de la solution de carbonate de soude.

Matière	Procédé Kjeldahl	Procédé Dumas
0,623	8,48 %	10,25 %
0,615	8,20 %	10,45 %
0,619	8,64 %	10,38 %
0,384	8,39 %	

DOSAGE DU BROME

Les dosages de brome comportent deux opérations différentes suivant qu'il s'agit de déterminer le brome de substitution proprement dit ou le brome d'addition.

Lorsque le brome est substitué à l'hydrogène dans une molécule hydrocarbonée, il résiste à l'action du nitrate d'argent à froid, et il est sans action sur l'iodure de potassium.

On ne le dose intégralement que par destruction complète de la molécule ou par combustion avec la chaux vive pure et mieux avec le sesquioxyde de fer pur. C'est cette dernière méthode que nous avons adoptée.

Elle nécessite :

1° *Du sesquioxyde de fer pur* que l'on obtient en lavant à l'eau bouillante aiguisée de 1/10 d'acide azotique le colcothar du commerce jusqu'au moment où l'eau de lavage ne précipite plus par le nitrate d'argent ;

2° *De la toile de fer*, en petits rouleaux préalablement chauffés au rouge dans un courant d'hydrogène ;

3° *Du carbonate de chaux pur.*

MODE OPÉRATOIRE. — On prend un tube résistant de faible diamètre et fermé à une de ses extrémités ;

on y introduit une colonne de 5 ou 6 centimètres de sesquioxyde de fer pur, puis un mélange contenant la matière et le sesquioxyde de fer avec un peu de carbonate de chaux sur une longueur de 10 à 12 centimètres.

On introduit alors la toile de fer et une nacelle contenant un peu de chaux vive. L'extrémité du tube est munie d'un tube à boules de Liebig contenant une solution azotique de nitrate d'argent et servant de témoin.

Tout étant ainsi préparé on porte d'abord la partie antérieure du tube au rouge, puis peu à peu la partie postérieure et enfin la matière, en ayant soin d'agir avec précaution.

Lorsque la décomposition est terminée on abandonne au refroidissement.

Le contenu du tube à combustion est alors versé dans une grande capsule et épuisé par l'eau bouillante additionnée d'acide azotique.

Les bromures formés dans la combustion rentrent en solution ; la liqueur est filtrée puis on complète le volume de 500 c. c. avec de l'eau distillée.

Ajouter alors un volume connu de solution N/10 d'azotate d'argent, 20 c. c. par exemple ; il se forme un précipité de bromure d'argent, l'excès est ensuite titré au sulfocyanure N/10 en présence de l'alun de fer.

Soit V le volume trouvé.

$(20 - V) \times 0,008$ donne la quantité de brome pour le poids de matière mis en œuvre ; il est alors facile de faire le pourcentage.

DOSAGE DU BROME D'ADDITION

Sous le nom de brome d'addition nous comprenons le brome qui est éliminable de la molécule bromée par le nitrate d'argent à froid ou l'iodure de potassium.

Cependant ainsi comprise la question est double; en effet, si l'on suppose un composé bromé répondant à la formule générale suivante :



l'ensemble $HBr + Br^n$ titrera au nitrate d'argent, mais pour distinguer le brome à l'état de HBr du brome libre, il suffira d'avoir recours à l'iodure de potassium.

Dans ces conditions Br^n seul titrera, tandis que HBr restera sans action.

Le dosage du brome à l'état de bromure d'argent nécessite les solutions suivantes :

- 1° Une solution N/10 d'azotate d'argent;
- 2° Une solution N/10 de sulfocyanure de potassium;
- 3° Une solution à 2 p. 100 d'alun de fer ammoniacal.

On pèse un certain poids de substance que l'on dissout dans l'eau acidulée par l'acide azotique. Lorsque la dissolution est complète on ajoute un volume connu d'azotate d'argent N/10, 50 c.c. par exemple.

Il se forme un précipité blanc jaunâtre cailleboté de bromure d'argent qui se réunit au fond du vase.

La liqueur filtrée est amenée au volume de 100 c.c. avec de l'eau distillée ; en prélever 50 c.c., y ajouter quelques gouttes de la solution d'alun de fer et titrer au sulfocyanure N/10 jusqu'à virage au rose.

Les 50 c.c. de liqueur restant servent à faire un second dosage pour confirmer l'exactitude du premier.

Soit V le volume trouvé.

$(50 - 2 V) \times 0,008 =$ Brome contenu dans le poids de matière employée.

Monobromoantipyrine.



Ainsi que nous l'avons déjà dit plus haut la teneur en brome varie avec la concentration de l'acide bromhydrique employé à dissoudre la matière.

Nous avons pensé qu'il était nécessaire de procéder d'abord avec un acide étendu; celui-ci nous a donné seulement la monobromoantipyrine. Nous verrons, au contraire, que les composés à teneur en brome plus élevée exigent un acide plus concentré.

RÉACTIF. — Le réactif qui nous a servi dans le cours de nos recherches est une solution de 25 grammes de brome dans 75 grammes d'acide bromhydrique fumant.

On dissout 30 grammes d'antipyrine dans un mélange de 75 grammes d'acide bromhydrique et 425 grammes d'eau distillée. La solution contenue dans un ballon est portée au bain-marie à la température de l'ébullition; à ce moment on ajoute peu à peu le réactif. Un léger précipité jaune se forme mais disparaît aussitôt; on continue les additions de réactif en ayant soin d'agiter constamment et en main-

tenant toujours au bain-marie jusqu'à ce que le précipité jaune formé par chaque goutte de réactif cesse de se dissoudre. On retire alors le ballon et on filtre aussitôt le liquide.

Par le refroidissement il ne se forme aucun précipité ni cristallisation, mais si on ajoute de l'ammoniaque ou de la lessive de potasse au tiers il se produit une cristallisation abondante, composée d'aiguilles blanches et soyeuses, qui bientôt envahit toute la masse.

Les aiguilles sont alors jetées sur un filtre, essorées et lavées à la trompe puis séchées à l'étuve.

Elles présentent un aspect légèrement jaunâtre dû à un peu de brome entraîné mécaniquement.

PURIFICATION. — Le précipité ainsi égoutté et séché est traité par l'eau chaude. Vers 80° il commence à fondre en une huile légèrement colorée en jaune puis peu à peu vers la température de 100° il se dissout entièrement.

La solution bouillante est filtrée et abandonnée au refroidissement.

Il se dépose de longues et belles aiguilles soyeuses qui essorées et séchées à l'étuve ont un point de fusion de 117°. Elles sont solubles dans l'eau bouillante, très solubles dans le chloroforme et l'alcool, solubles dans l'acétone, peu dans l'éther et l'alcool amylique, insolubles dans le sulfure de carbone et l'éther de pétrole.

L'analyse de ce corps nous a donné les résultats suivants :

DOSAGE DE CARBONE

Matière	Acide carbonique	Carbone pour 100	Calculé pour la formule $C^{11} H^{11} Az^2 O Br$.
0,285	0,511	48,89	49,43
0,233	0,448	49,01	
0,213	0,375	48,01	

DOSAGE D'AZOTE

Matière	Volume d'azote	Température	Pression	Azote pour 100	Calculé pour la formule $C^{11} H^{11} Az^2 O Br$
0,269	23,2	12°	734	40,25	40,49
0,276	48,1	43	738	40,45	
0,278	24,7	45	748	40,38	

BROME TOTAL

Matière	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule $C^{11} H^{11} Az^2 O Br$.
0,2805	0,083028	29,60	29,95 $\frac{0}{0}$
0,315	0,09374	29,76	
0,346	0,10321	29,83	

Les résultats de l'analyse donnent en moyenne :

Carbone.	48,63 ⁰ / ₀
Azote	10,36
Brome.	29,73

et le calcul pour la formule :



Carbone.	49,43 ⁰ / ₀
Azote	10,49
Brome.	29,95

Nous avons donc ainsi reproduit la monobromo-
antipyrine de Knorr.

Tribomoantipyrine tétrabromée.



PRÉPARATION. — Dans un ballon on introduit 30 grammes d'antipyrine et on verse un mélange de 200 grammes d'acide bromhydrique et de 200 grammes d'eau.

La solution est portée au bain-marie à la température de 80°. Cette température est la plus favorable pour l'obtention directe des cristaux. A 100° il se forme surtout des huiles lourdes généralement très colorées.

On verse peu à peu le réactif, dont nous avons déjà indiqué la composition, en ayant soin d'agiter continuellement pour faciliter la solubilité du produit bromé qui se sépare après chaque addition de réactif.

Peu à peu la liqueur se colore; lorsqu'elle est saturée du composé bromé elle prend une teinte jaune orangé foncé et le précipité qui prend naissance par addition du réactif se dissout de plus en plus péniblement. On continue néanmoins à bromer jusqu'à l'obtention d'une masse cristallisée qui se sépare en quelques minutes et envahit tout le liquide,

Si les additions de réactif ont été faites très lentement et avec précaution la masse est entièrement cristallisée et composée d'aiguilles jaune orangé.

Le précipité ainsi obtenu est jeté sur un entonnoir et essoré à la trompe. On dessèche ensuite sous la cloche à potasse ou à acide sulfurique où le produit perd une partie de son brome d'addition.

PROPRIÉTÉS. — C'est un corps cristallisé en aiguilles jaunes perdant facilement du brome soit par la chaleur, soit par cristallisation dans les dissolvants neutres tels que : alcool, éther.

L'acétone le dissout, s'empare du brome et abandonne une cristallisation de bromhydrate d'antipyrine. Les alcalis enlèvent du brome et produisent une belle cristallisation en aiguilles de monobromoantipyrine.

L'analyse nous a donné :

BROME TOTAL

Poids de matière	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule C ³³ H ³³ Az ⁶ O ³ Br. 7
0,357	0,1761	49,32	49,45
0,298	0,1480	49,98	
0,401	0,1985	49,50	

Brome d'addition.

Le brome d'addition a été dosé par plusieurs méthodes.

1° *Dosage au moyen de l'azotate d'argent.* — On pèse un certain poids de matière que l'on dissout dans l'eau acidulée par de l'acide azotique.

On ajoute alors un volume connu et en excès de solution N/10 d'azotate d'argent ; il se forme un précipité de bromure d'argent qu'on laisse déposer. On titre l'excès d'argent au moyen d'une solution N/10 de sulfocyanure de potassium en présence de l'alun de fer.

Du volume d'argent employé, diminué du volume de sulfocyanure nécessaire, on déduit le brome sachant que 1 c. c. solution N/10 d'argent correspond à 0,008 de brome.

Matière	Volume d'argent N/10	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule (C ¹¹ H ¹¹ Br Az ³ O) ²⁴ Br.
0,487	47,5	0,14	28,747	28,54 ⁰ / ₁₀
0,436	45,5	0,124	28,44	
0,428	45,3	0,1224	28,598	

2° *Dosage à l'iodure de potassium.* — Si on fait agir le dérivé bromé sur l'iodure de potassium en

solution, le brome libre ou d'addition décompose ce dernier en mettant en liberté une quantité d'iode proportionnelle.

Il suffit alors de doser cet iode à l'aide de l'hypo-sulfite et d'exprimer sa valeur en brome.

A cet effet on dissout directement le composé bromé dans l'iodure de potassium et on titre à l'hypo-sulfite N/10.

Matière	Volume d'hypo-sulfite N/10	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule (C ¹¹ H ¹¹ Br Az ²⁰) ³ / ₄ Br.
0,427	15,3	0,4224	28,66	28,54
0,483	17,2	0,4376	28,48	
0,449	15	0,420	28,63	

3° *Dosage à la solution de Penot.* — On prépare la liqueur de Penot à 4 gr. 95 d'acide arsénieux par litre ; elle est alors équivalente à la solution de nitrate d'argent.

On dissout un poids connu de dérivé bromé dans de l'eau chargée d'acide bromhydrique puis on titre à la liqueur de Penot.

La fin de l'opération est obtenue lorsque le papier ioduré-amidonné cesse de se colorer.

La solution de Penot étant N/10, 1 c. c. correspond à 0,008 de brome. Donc en multipliant par le nombre de centimètres cubes employés on aura le

poids de brome contenu dans la quantité de matière mise en œuvre.

Matière	Volume de liqueur de Penot	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule (C ¹¹ H ¹¹ Br Az ² O) ³ 4 Br
0,463	16,6	0,1328	28,68	28,54
0,435	15,5	0,124	28,50	
0,489	17,6	0,1408	28,78	

DOZAGES D'AZOTE

Matière	Volume d'azote	Température	Pression	Azote pour 100	Calculé pour la formule (C ¹¹ H ¹¹ Br Az ² O) ³ 4 Br
0,358	22,6	15 ⁰	718	7,39	7,49
0,313	20	17	746	7,38	
0,347	22,2	16	746	7,42	

DOSAGES DE CARBONE

Matière	Poids d'acide carbonique	Carbone pour 100	Calculé pour la formule (C ¹¹ H ¹¹ Br Az ² O) 4 Br
0,312	0,4035	35,26	35,32
0,337	0,4315	35,16	
0,326	0,419	35,05	

Les résultats de ces dosages nous donnent comme composition moyenne :

Carbone	35,45
Azote.	7,39
Brome total.	49,50
Brome d'addition	28,59

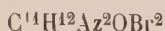
Le calcul pour la formule :



nous donne :

Carbone	35,32
Azote.	7,49
Brome total.	49,95
Brome d'addition	28,54

Isobibromoantipyrine.



Ce composé qui présente la composition de la bibromoantipyrine de Knorr en diffère cependant par quelques propriétés qui nous ont amené à le considérer comme un composé différent de celui de Knorr.

Tout d'abord il est le résultat constant d'une perte de brome subie par la tribromoantipyrine tétrabromée, soit sous l'action de la chaleur seule, soit sous l'influence de certains dissolvants neutres tels que l'alcool.

L'acétone le convertit en bromhydrate d'antipyrine qui lui-même traité par la potasse abandonne l'antipyrine fusible à 113°.

On peut obtenir l'isobibromo-antipyrine en portant à l'étuve modérément chauffée la tribromo-antipyrine tétrabromée. Sous l'action de la chaleur, du brome est mis en liberté. Lorsque tout départ de l'élément halogène a cessé, on porte sous la cloche à acide sulfurique pour laisser refroidir; il suffit alors de faire cristalliser dans l'alcool bouillant pour obtenir de magnifiques paillettes.

PRÉPARATION. — Dans un ballon on introduit 30 grammes d'antipyrine que l'on dissout dans un

mélange à parties égales d'acide bromhydrique et d'eau ; on porte au bain-marie à 80° et ajoute peu à peu le réactif comme précédemment.

Le précipité formé d'aiguilles jaunes est jeté sur un filtre et séché à la trompe, puis desséché à l'étuve modérément chauffée. D'abondantes vapeurs de brome se dégagent ; lorsque tout dégagement a cessé on porte sous la cloche à potasse ou à acide sulfurique. Le produit est ensuite recristallisé dans l'alcool.

Pour cela on prend un ballon contenant de l'alcool que l'on porte à l'ébullition au bain-marie ; on ajoute ensuite un excès de produit à purifier de façon à avoir une solution saturée que l'on filtre bouillante dans une capsule de porcelaine.

Au bout de quelques minutes on voit scintiller au milieu du liquide de petites paillettes devenant plus ou moins grosses suivant que le refroidissement est plus ou moins rapide.

Il est bon d'opérer ensuite une seconde cristallisation dans l'alcool.

Le produit recristallisé est recueilli, séché à l'étuve puis sous le dessiccateur.

PROPRIÉTÉS. — Il se présente en belles paillettes micacées jaune d'or, fusibles à 175°, solubles dans l'alcool, insolubles dans l'eau et l'éther.

Les alcalis le transforment en monobromoantipyrine avec formation de bromure alcalin.

L'acétone donne du bromhydrate d'antipyrine.

L'analyse de ce composé nous conduit aux résultats suivants :

DOSAGES DE CARBONE

Matière	Acide carbonique	Carbone pour 100	Calculé pour la formule $C^{11} H^{12} Az^2 O Br^2$
0,248	0,328	38,26	37,93
0,308	0,449	37,10	
0,297	0,405	37,19	

BROME TOTAL

Matière	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule $C^{11} H^{12} Az^2 O Br^2$
0,2905	0,1328	45,74	45,98
0,283	0,1296	45,79	
0,263	0,1208	45,96	

BROME D'ADDITION

Matière	Volume d'argent N/10	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule $C^{11} H^{12} Az^2 O Br.$
0,326	9,4	0,0752	23,06	22,98
0,345	10	0,08	23,18	
0,319	9,1	0,0728	22,82	

AZOTE

Matière	Volume d'azote	Température	Pression	Azote pour 100	Calculé pour la formule $C^{11}H^{12}Az^2OBr$
0,304	21	18	750	7,99	
0,327	22,6	16	746	8,01	8,04
0,352	24,3	17	744	7,95	

Les résultats de l'analyse donnent comme composition moyenne :

Carbone	37,51
Azote	7,98
Brome total.	45,82
Brome d'addition	23,02

et nous conduisent à la formule suivante :



donnant comme théorie :

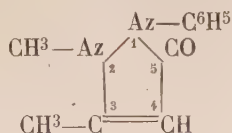
Carbone	37,93
Azote	8,04
Brome total.	45,98
Brome d'addition	22,98

Knorr donne pour la bibromoantipyrine un dosage de brome total égal à celui que nous avons trouvé et notre formule brute est la même que celle qu'il lui attribue.

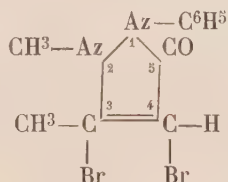
Notre composé est cependant différent de celui de Knorr; en effet, le point de fusion est de 175° , c'est-à-dire supérieur de 25° à celui de la bibromo-antipyrine déjà connue.

De plus les résultats obtenus tels que brome d'addition, action de l'acétone, ne s'accordent pas avec la formule développée que Knorr donne à son composé.

En effet, d'après cet auteur, l'antipyrine aurait pour formule de constitution la suivante :



et la bibromoantipyrine serait :



Dans ce dernier composé les deux atomes de brome ont pour résultat de rompre la double liaison des carbones 3-4.

On peut les envisager comme dérivant d'un composé hydrogéné similaire, dans lequel un atome d'hydrogène de chacun des carbones 3 et 4 serait remplacé par un brome.



Cependant cette conception n'est pas applicable à notre dérivé bromé. En effet, si la substitution est réelle, aucun des atomes de brome ne doit titrer à froid au nitrate d'argent ou à l'iodure de potassium et l'action de l'acétone sur un semblable composé est fort difficile à interpréter.

Si au contraire on se base sur les faits déduits de l'expérience que nous avons mentionnés plus haut, nous pourrions donner à la bibromoantipyrine la formule suivante :



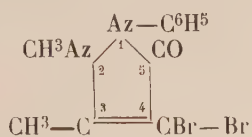
laquelle comporte un dérivé mono-substitué avec une molécule de brome d'addition et cette formule répond exactement aux données de l'analyse.

D'abord comme les dérivés d'addition il se présente en cristaux colorés, alors que les produits de substitution réelle sont généralement incolores, lorsque le composé primitif affecte lui-même cet aspect, ce qui est le cas de l'antipyrine.

En outre, par l'action du nitrate d'argent ou de l'iodure de potassium, on conçoit que le composé cède un atome de brome, celui d'addition, tandis que le brome de substitution directement lié au carbone reste dans la molécule.

Toutes ces considérations nous ont amené à envisager notre composé comme une isobibromoantipyrine pour laquelle nous pouvons adopter la formule

suivante basée sur les réactions particulières de ce composé que nous avons eu occasion de signaler à plusieurs reprises :



Bromhydrate d'antipyrine.

Nous avons vu que l'acétone réagissait sur la tribromoantipyrine tétrabromée ou sur l'isobibromo, fournissant du bromhydrate d'antipyrine.

L'acétone ordinaire n'agit que très imparfaitement mais lorsqu'elle est rectifiée son action est remarquable.

Pour obtenir l'acétone rectifiée on abandonne pendant quelques jours l'acétone pure sur la potasse caustique en ayant soin d'agiter de temps en temps puis on distille et on recueille la portion qui passe entre 54° et 55° ; c'est l'acétone anhydre.

PRÉPARATION. — Dans un tube on dissout à saturation l'isobibroméoantipyrine dans l'acétone anhydre rectifiée.

L'acétone se colore d'abord en jaune foncé puis peu à peu se décolore.

On agite ; le liquide se trouble et des cristaux se déposent sur les parois et envahissent bientôt presque tout le liquide,

Ces cristaux sont recueillis et séchés entre des

feuilles de papier filtre, puis portés à l'étuve et enfin sous le dessiccateur.

PROPRIÉTÉS. — C'est un corps cristallisé blanc, fusible à 132°, très soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone.

Si on traite par la potasse et qu'on épuise par l'éther, ce dernier abandonne à la cristallisation des lamelles ou aiguilles d'antipyrine fusibles à 113°.

BROME TOTAL

Matière	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule $C^{11}H^{11}Az^2O\ H\ Br$
0,216	0,064	29,62	29,85
0,235	0,07003	29,80	
0,268	0,08023	29,93	

BROME A L'ARGENT

Matière	Volume d'argent N/10	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule $C^{11}H^{11}Az^2O\ H\ Br$
0,435	16,2	0,1296	29,79	29,85
0,457	17,1	0,1368	29,93	

DOSAGE DE CARBONE

Matière	Acide carbonique	Carbone pour 100	Calculé pour la formule $C^1 H^{11} Az^1 OH Br$
0,327	0,587	48,95	49,25
0,349	0,572	48,90	
0,338	0,605	48,81	

DOSAGE D'AZOTE

Matière	Volume d'azote	Température	Pression	Azote pour 100	Calculé pour la formule $C^{11} H^{11} Az^2 OH Br$
0,347	31,1	18 ⁰	750	10,00	10,44
0,362	31,5	15	750	10,14	
0,312	28	17	746	10,37	

Les résultats de l'analyse donnent en moyenne

Carbone	48,88
Azote	10,17
Brome total.	29,78
Brome libre.	29,86

et les calculs pour la formule



donnent:

Carbone	49,25
Azote.	40,44
Brome total.	29,85
Bromé libre	29,85

Monobromoantipyrine monobromée.



PRÉPARATION. — Dans un ballon on introduit 15 grammes d'antipyrine que l'on dissout dans 200 grammes d'acide bromhydrique fumant.

La solution est portée au bain-marie à la température de 90° environ.

On ajoute alors peu à peu le réactif jusqu'au moment où le précipité formé par l'addition de chaque goutte cesse de se redissoudre. La liqueur chaude est filtrée et abandonnée au refroidissement.

Il s'en sépare des cristaux incolores que l'on jette sur un filtre et que l'on purifie ensuite par cristallisation dans l'alcool.

PROPRIÉTÉS. — C'est un corps cristallisé blanc, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et donnant à l'analyse les résultats suivants :

BROME TOTAL

Matière	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule (C ¹¹ H ¹¹ Br Az ² O) ² Br
0,322	0,4278	39,68	39,08
0,285	0,4145	39,82	

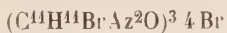
BROME A L'ARGENT

Matière	Volume argent N/10	Brome correspondant	Brome pour 100	Calculé pour la formule (C ¹¹ H ¹¹ Br Az ² O) ² Br
0,428	7,4	0,0568	43,27	43,05
0,394	6,4	0,0512	42,99	

CONCLUSIONS

1° L'action du brome sur l'antipyrine en présence de l'acide bromhydrique très étendu conduit à un dérivé monobromé qui est identique avec la monobromoantipyrine de Knorr.

2° Si l'élément halogène agit sur l'antipyrine en solution dans l'acide bromhydrique étendu seulement soit de son volume d'eau, ou d'une quantité voisine, on obtient un dérivé bromé cristallisé en aiguilles jaunes qui répond à la formule :



et se conduit à l'analyse comme une monobromoantipyrine bromée.

Ce composé, ainsi que nous l'avons montré dans l'exposé de nos recherches contient quatre molécules de brome d'addition.

3° Par dessiccation, ou sous l'influence des dissolvants neutres, il perd un atome de brome et laisse un composé qui répond à la formule :



de la bibromoantipyrine de Knorr, mais s'en distingue par diverses propriétés.

4° Cette bibromoantipyrine, dérivée de la tribromoantipyrine tétrabromée, traitée par l'acétone, donne du bromhydrate d'antipyrine.

5° Enfin par l'action du brome en présence d'acide bromhydrique pur, nous avons obtenu un composé cristallisé incolore et répondant à la formule :



Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
CROLAS.

Vu :

POUR LE DOYEN,
L'Assesseur :
LACASSAGNE

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
Président du Conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- WURTZ. — Dictionnaire de chimie.
- JOUDRIER. — *Journal pharm. et chimie*, t. XXV, page 419.
- GAY et FORTUNÉ. — *Journal pharm. et chimie*, 1888, p. 594.
- BOUGAULT. — *Journal pharm. et chimie* (6), t. VII et XI, p. 97.
- KNORR. — *Liebig Ann. chem*, 293, p. 49.
- — — 238, p. 215.
- LAWROW. — *Bulletin Soc. chimique*, 20 avril 1901.
- VILLE et ASTRÉ. — *Bulletin Soc. chimique*, 20 juillet 1900.
- KNORR. — *Bulletin Soc. chimique*, 5 juillet 1900.
- NEF. — *Bulletin Soc. chimique*, n° 10, p. 231.
- MOELENHAFF. — *Bulletin Soc. chimique*, n° 10, p. 67.
- KNORR. — *Bulletin Soc. chimique*, n° 14, p. 1050.
- ROTHEMBERG. — *Bulletin Soc. chimique*, n° 16, p. 173.
- HIMMEL et BAUER. — *Bulletin Soc. chimique*, n° 16, p. 190.
- KNORR. — *Bulletin Soc. chimique*, n° 16, p. 1779.
- HIMMEL et BAUER. — *Bulletin Soc. chimique*, n° 16, p. 2081.
- GALIMARD. — Thèse pour le doctorat de l'Université, 4 décembre 1900.
-

LYON

· IMPRIMERIE A. STORCK & C^{ie}

8, Rue de la Méditerranée
